

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**



**“REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSIS DE  
PRIMERA Y SEGUNDA LINEA EN EL HOSPITAL DE APOYO CAMANÁ  
JULIO 2007 A JULIO 2012”**

**Tesis Presentada Por:**

**CAROLA ENRIQUETA CERVERA FARFÁN**

**Para Optar por el Título Profesional de:**

**Médico Cirujano.**

**AREQUIPA - PERÚ**

**2013**

## ÍNDICE

Índice.....	2
Resumen.....	3
Abstract.....	4
Introducción.....	5
Capítulo I: Material y Métodos.....	6
Capítulo II: Resultados .....	10
Capítulo III: Discusión Y Comentarios.....	22
Capítulo IV: Conclusiones y Recomendaciones .....	26
Bibliografía.....	28
Anexos	
▪ Anexo 1: Ficha de Notificación de RAFA`S.....	31
▪ Anexo 2: Ficha de Recolección de Datos.....	33
▪ Anexo 3: Proyecto de Tesis .....	34

## RESUMEN

La Tuberculosis, representa un grave problema de salud, pues esta enfermedad generada por la pobreza, causa la muerte de miles de personas por año y se agrava por aparición de cepas resistentes a fármacos de primera y segunda línea. La frecuencia y naturaleza de las RAM de los fármacos antituberculosis ha sido una preocupación en muchas comunidades. Actualmente se cuenta con un “Sistema de Vigilancia para Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosis (RAFA's)” el cual recoge hasta la actualidad todos los datos sobre Tuberculosis a nivel Nacional.

Se estudiaron 126 pacientes que iniciaron tratamiento antituberculosis durante el periodo Julio 2007-2012, 68 presentaron una o más RAFA's, evidenciándose mayor frecuencia de presentación de RAFAS en el año 2009 (22.6%) mientras que la menor frecuencia se presentó en el año 2007 (13.49%).

El grupo etéreo más frecuente va de 20-39 años, con predominio en el sexo masculino.

Los fármacos más involucrados según RETO (Reinicio de tratamiento antituberculosis) como responsables fueron la Isoniacida 47.06% seguido de la Pirazinamida 23.53%, Rifampicina 17.65% y en menor porcentaje las drogas de segunda línea indistintamente.

La Manifestación clínica más frecuente fue la erupción maculo papular 21,76%, seguida de las náuseas, vómitos, cefalea, prurito y gastritis. La mayoría de las presentaciones de reacciones adversas fueron no serias 83.82%, 11.76% reacciones serias y 4.41% reacciones graves. El 83.82 % de los pacientes que presentaron RAFA'S presentaron una recuperación completa, un 11.76% presentó una mejoría parcial y solo un 4.41% terminó con alguna secuela luego de la presentación de RAFA'S.

**Palabras Clave:** Tuberculosis, Fármacos Antituberculosis, Reacciones Adversas.



## ABSTRACT

Tuberculosis is a serious health problem, as this disease caused by poverty, kills thousands of people a year and is compounded by emergence of drug-resistant strains of first and second line. The frequency and nature of antituberculosis drugs RAM has been a concern in many communities. Currently there is a "Surveillance System for Adverse antituberculosis drugs (RAFA's)" which currently collects up all data on the national tuberculosis.

We studied 126 patients who initiated antituberculosis treatment during the period July 2007 to 2012, 68 had one or more RAFA `s, showing more frequent presentation RAFAS in 2009 (22.6%) while the lowest frequency was presented in the year 2007 (13.49%).

The most common age group is 20-39 years, with a predominance in males. The drugs involved according CHALLENGE (Restarting antituberculosis treatment) and were responsible for 47.06% Isoniazid Pyrazinamide followed by 23.53%, 17.65% and Rifampicin lower percentage of second-line drugs indiscriminately. The most common clinical manifestation maculo papular eruption was 21.76%, followed by nausea, vomiting, headache, pruritus and gastritis. Most presentations were no serious adverse reactions 83.82%, 11.76% and 4.41% serious reactions severe reactions. The 83.82% of the patients with RAFA `S showed a full recovery, a 11.76% showed partial improvement and only 4.41% ended with a sequel after the presentation of RAFA` S.

Keywords: tuberculosis, anti-tuberculosis drugs, adverse reactions.

## INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis, patología tan antigua como nuestra historia, representa en la actualidad un grave problema de salud pública para el Perú, pues esta enfermedad generada por la pobreza causa la muerte de miles de personas por año, y se agrava por la aparición de cepas resistentes a fármacos de primera y segunda línea.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el último informe Mundial ha comunicado una disminución continua del número de personas que contraen la tuberculosis, aunque sigue habiendo una cifra enorme de nuevos casos: 8,7 millones en 2011. Esta gran incidencia de la infección ha provocado una gran morbilidad que se debe, en parte, a las reacciones adversas graves producidas por los medicamentos antituberculosis.

La frecuencia y naturaleza de las RAM de los fármacos antituberculosis ha sido una preocupación en muchas comunidades. Es así, que desde el año 1991 se cuenta con un “Sistema de Vigilancia para Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosis (RAFA’s)” el cual recoge hasta la actualidad todos los datos sobre Tuberculosis a nivel Nacional.

El objetivo del presente trabajo es contribuir al mejor control y seguimiento; en base a la descripción de las RAFA’s, en una de las provincias costeras de la Región Arequipa con importante casuística tuberculosa como es Camaná, dando a conocer la frecuencia, principales grupos de riesgo, severidad y evolución de las mismas a fin de mejorar la práctica de prescripción y en general, llevar mejor la evolución en el tratamiento del paciente.

## CAPITULO I

### MATERIAL Y MÉTODOS

#### 1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIAL DE VERIFICACIÓN

##### 1.1 Técnica

Se utilizó la técnica de documentación para la recolección de datos. En este trabajo se desarrolló uno de los métodos fundamentales de la Farmacovigilancia, como lo es la notificación establecida, empleando la Hoja de Notificación de Reacciones Adversas a fármacos Antituberculosis (Ver Anexo 1) elaborada por el Servicio de Farmacovigilancia de la Estrategia Sanitaria Nacional Prevención Control de la Tuberculosis (ESN-PCT) del Ministerio de Salud (MINSA). La información obtenida de la revisión de las Fichas de Notificación de RAFA'S se traslado a fichas epidemiológicas (Ver Anexo 2) y luego a hojas de tabulación de datos de acuerdo a los objetivos del presente trabajo.

##### 1.2 Instrumento

Como Instrumento se utilizó la Ficha de Recolección de datos desarrollada por el autor para ser utilizada exclusivamente en el trabajo de investigación. (Anexo 2)

#### 2. CAMPO DE VERIFICACIÓN

##### 2.1 Ubicación Espacial o Ámbito de Investigación

La investigación utilizó las Fichas de Notificación de RAFA`S comprendidas dentro del periodo julio 2007-julio 2012 que se encuentran en la Estrategia Sanitaria Nacional Prevención Control de



la Tuberculosis del Hospital de Apoyo Camaná Provincia de Camaná,  
Departamento de Arequipa.

## **2.2 Ubicación Temporal**

Julio del 2007 a julio del 2012.

## **2.3 Universo o Población sujeta a estudio**

Se evaluaron 126 pacientes los cuales fueron diagnosticados de tuberculosis en el Hospital de Apoyo Camaná, desde Julio del 2007 hasta Julio del 2012 y que recibieron tratamiento antituberculosis con medicamentos de los esquemas uno y personalizado establecidos por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis.

## **2.4 Criterios de Inclusión**

Pacientes con el Diagnostico de TBC de acuerdo a la Doctrina de Normas y Procedimientos para el control de la Tuberculosis en el Perú 2006; que estuvieron bajo tratamiento con medicamentos antituberculosis durante los años 2007-20012, con el esquema uno, dos y personalizado que presentaron una o más RAFA, y que perteneciendo a la ESN-PCT Camaná –Arequipa, se elaboro en forma correcta y comprobada la respectiva Ficha de Notificación desde la cual se reportó dicha RAFA.

## **2.5 Criterios de Exclusión**

- Notificaciones que no contaban con la información solicitada
- Casos de otras Instituciones prestadoras de salud
- Pacientes en quimioprofilaxis
- Pacientes en tratamiento no sujeto a la normatividad vigente de la ESN-PCT.

### 3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### 3.1 Organización

Se solicitó el permiso correspondiente para la realización de la investigación a la Dirección del Hospital de Apoyo Camaná y al Jefe de la ESN-PCT Camaná -Arequipa para la revisión de las Fichas de Notificación de RAFA`S y sus respectivas Historias Clínicas.

Luego de ubicar las Historias Clínicas se procedió al llenado de la ficha de recolección de datos para cada paciente.

Todos los datos recolectados se procesaron en la hoja de cálculo Microsoft Office Excel 2007 ingresados al programa SPS (Statistical Product and Service Solutions) versión 16.0 con lo que se obtuvo los datos para la construcción de Tablas con sus respectivas distribuciones de frecuencia y porcentajes que han permitido la formulación de graficas y explicación de los resultados

#### 3.2 Recursos

##### 3.2.1 Humanos

- Autor del Trabajo
- Asesor
- Colaboradores

##### 3.2.2 Material

- Material de Escritorio, material bibliográfico, Internet
- Ficha de recolección de datos
- PC Pentium IV con procesador de texto, hoja de cálculo y Sistema SPS.
- Impresora y material de impresión



### 3.2.3 Económicos

- Autofinanciado

### 3.3 Estrategia para el manejo de Resultados

- Los datos obtenidos fueron analizados con técnicas descriptivas para generar frecuencias absolutas y relativas de las variables e indicadores cualitativos y medidas de resumen de los cuantitativos.
- Para el procesamiento de los datos se usó el Sistema SPS versión 16.0 y el Programa de Microsoft Excel 2007.



## CAPITULO II

### RESULTADOS

- El presente Estudio Abarca 5 años, desde Julio del 2007-Julio 2012, durante el cual fueron diagnosticados con Tuberculosis 126 pacientes y que iniciaron tratamiento con medicamentos antituberculosos con el esquema uno y esquema personalizado, de estos solo 68 presentaron una o más RAFA, la cual se reporto en su Ficha de Notificación de Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosis .
- A continuación se presenta las tablas que exponen los resultados obtenidos en el estudio con su respectiva interpretación.

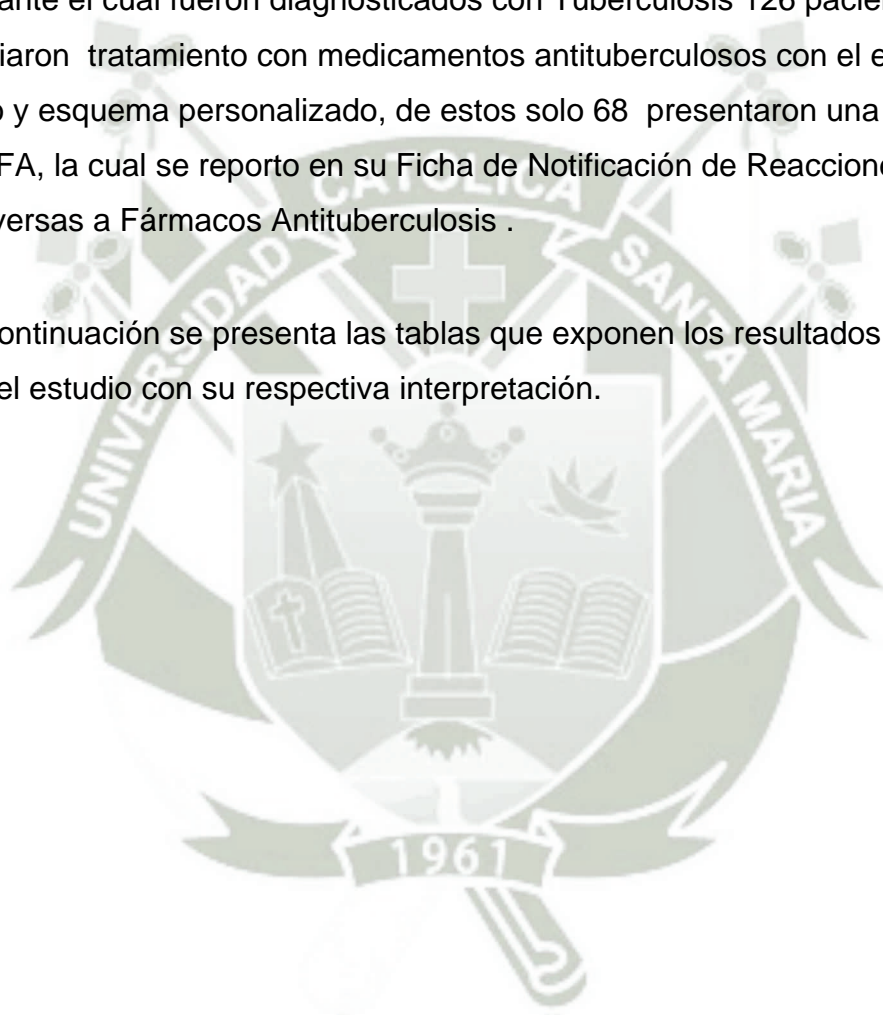


TABLA 1

## PACIENTES QUE INICIARON TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSIS

	Nº Pacientes	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
<b>2007</b>	17	13.49%	13.49%
<b>2008</b>	21	16.67%	30.16%
<b>2009</b>	27	21.43%	51.59%
<b>2010</b>	23	18.25%	69.84%
<b>2011</b>	20	15.87%	85.71%
<b>2012</b>	18	14.29%	100.00%
<b>Total</b>	<b>126</b>	<b>100.00%</b>	<b>100.00%</b>

*Fuente: Elaboración Propia*

Se atendieron 126 pacientes, se evidencia en la tabla la cantidad de pacientes que iniciaron tratamiento antituberculosis por años, la mayor cantidad de pacientes atendidos fue en 2009 y la menor en 2007.

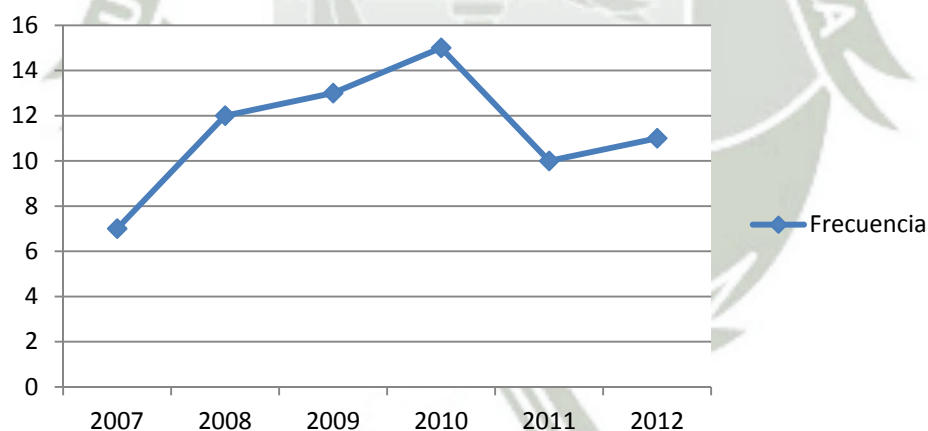


TABLA 2

**FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS  
ANTITUBERCULOSIS JULIO 2007- JULIO2012**

<b>Años</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje Acumulado</b>
<b>2007</b>	7	10.29%	10.29%
<b>2008</b>	12	17.65%	27.94%
<b>2009</b>	13	19.12%	47.06%
<b>2010</b>	15	22.06%	69.12%
<b>2011</b>	10	14.71%	83.82%
<b>2012</b>	11	16.18%	100.00%
<b>Total</b>	<b>68</b>	<b>100.00%</b>	<b>100.00%</b>

*Fuente: Elaboración Propia*



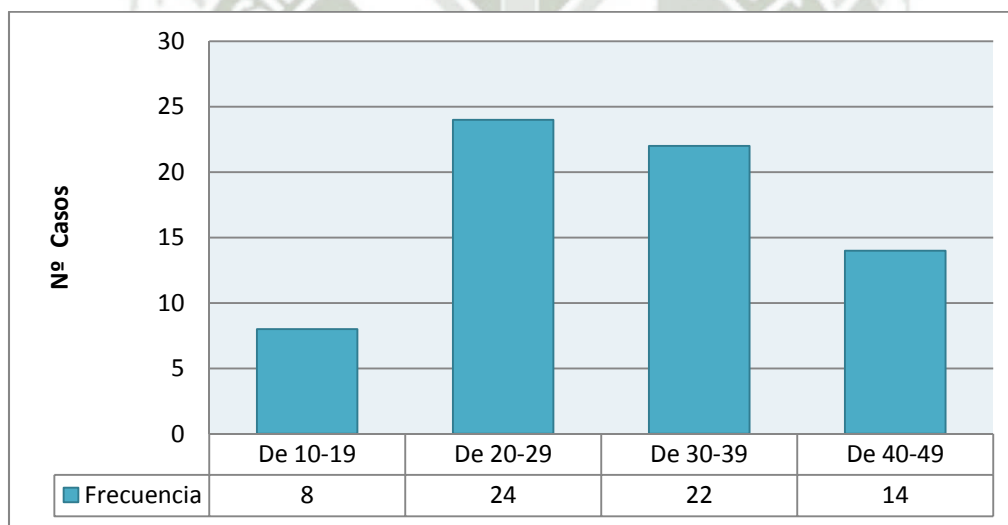
*Fuente: Elaboración Propia*

Se evidencia las frecuencias de reacciones adversas a fármacos por años desde 2007 a 2012, siendo un total de 68 casos que se presentaron. Se puede evidenciar que la mayor cantidad de RAFA's se presentaron en el año 2010 y la menor cantidad en el año 2007.

**TABLA 3**
**DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES QUE PRESENTARON REACCIONES  
ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSIS SEGÚN GRUPO ETARIO**

Edad	Nº Pacientes	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
De 10-19	8	11.76%	11.76%
De 20-29	24	35.29%	47.06%
De 30-39	22	32.35%	79.41%
De 40-49	14	20.59%	100.00%
<b>Total</b>	<b>68</b>	<b>100.00%</b>	<b>100.00%</b>

Fuente: Elaboración Propia



Fuente: Elaboración Propia

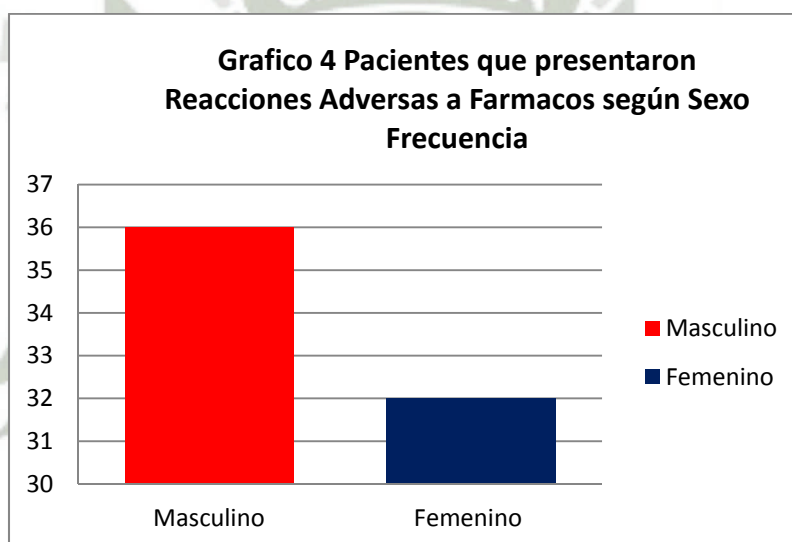
En la presente tabla se observa que la mayor parte de pacientes con RAFA`S están comprendidos entre los 20 y 29 años con un 35.29 %, seguido de 30-39 años y de 10-19 años. Se puede notar que entre estos tres intervalos se concentra el 79 % de la distribución.

TABLA 4

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES QUE PRESENTARON REACCIONES  
ADVERSAS A FÁRMACOS SEGÚN SEXO

	Nº Pacientes	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
<b>Masculino</b>	36	52.94%	52.94%
<b>Femenino</b>	32	47.06%	100.00%
<b>Total</b>	<b>68</b>	<b>100.00%</b>	<b>100.00%</b>

Fuente: Elaboración Propia



Se evidencia que la mayor cantidad de pacientes fueron del sexo masculino con 36 pacientes que representan el 52.94 % y la menor cantidad del sexo femenino con 32 pacientes que representa el 47.06 %.



**TABLA 5**
**DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON ENFERMEDADES O CONDICIONES  
PATOLÓGICAS CONCOMITANTES**

	Nº Casos	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
Diabetes	8	50.00%	50.00%
VIH	3	18.75%	68.75%
E.T.S. (sífilis, herpes)	1	6.25%	75.00%
Drogadicción	2	12.50%	87.50%
Alcoholismo	1	6.25%	93.75%
Hepatitis	1	6.25%	100.00%
Otros	0	0.00%	100.00%
Total	16	100.00%	100.00%

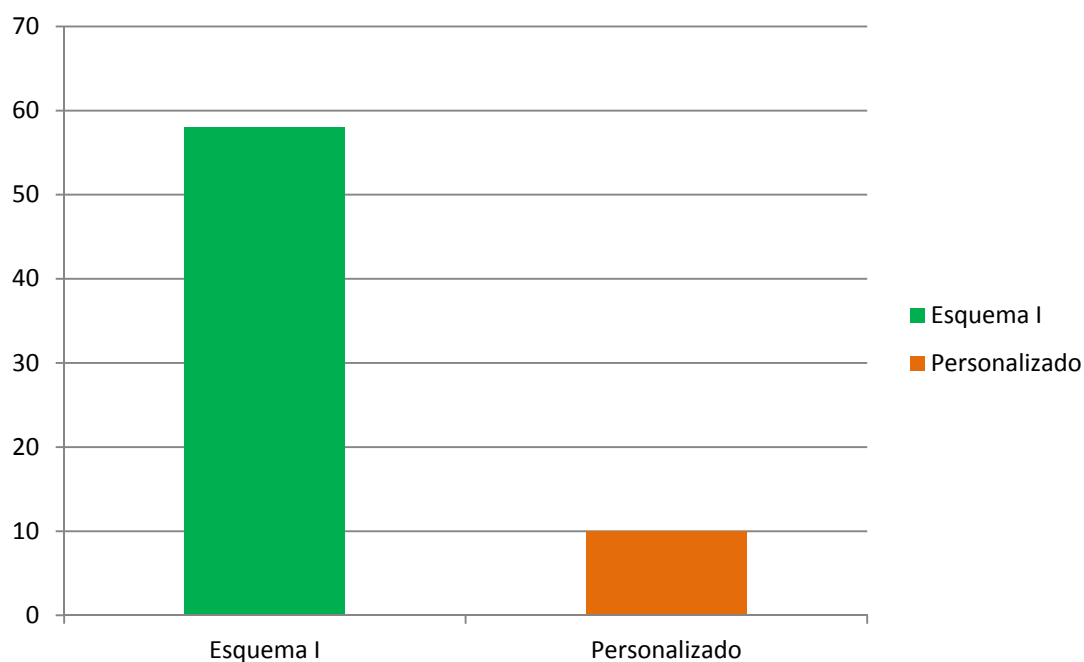
*Fuente: Elaboración Propia*

Se puede evidenciar que las enfermedades o condiciones patológicas alcanzaron una frecuencia de 16 del total de 68 pacientes, de estas condiciones patológicas, la más frecuente en la población estudiada es la diabetes que representa un 50 %, seguida por el VIH con un 18.75%.

**TABLA 6**
**DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES QUE PRESENTARON REACCIONES  
ADVERSAS A FÁRMACOS SEGÚN ESQUEMA DE TRATAMIENTO**

	Nº Pacientes	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
<b>Esquema I</b>	58	85.29%	85.29%
<b>Personalizado</b>	10	14.71%	100.00%
<b>Total</b>	68	100.00%	100.00%

*Fuente: Elaboración Propia*



*Fuente: Elaboración Propia*

En la presente tabla se aprecia que la mayoría de pacientes que presentaron RAFA`S lo hicieron mientras recibían fármacos antituberculosis contemplados en el Esquema I de tratamiento.

**TABLA 7**
**DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES QUE PRESENTARON REACCIONES  
ADVERSAS A FÁRMACOS SEGÚN MOMENTO DE APARICIÓN**

	Nº Pacientes	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
<b>1-2 semanas</b>	23	33.82%	33.82%
<b>3 semanas</b>	10	14.71%	48.53%
<b>4 semanas</b>	13	19.12%	67.65%
<b>Segundo mes</b>	12	17.65%	85.29%
<b>Más de 2 meses</b>	10	14.71%	100.00%
<b>Total</b>	<b>68</b>	<b>100.00%</b>	<b>100.00%</b>

*Fuente: Elaboración Propia*

En la presente tabla se observa que la mayoría de las RAFA`S se presentaron entre la 1º y 2º semana (33.82%) posterior al inicio del tratamiento seguido por las 4 semanas (19.12%). Cabe resaltar que también se presentaron casos después de pasados más de dos meses de tratamiento.

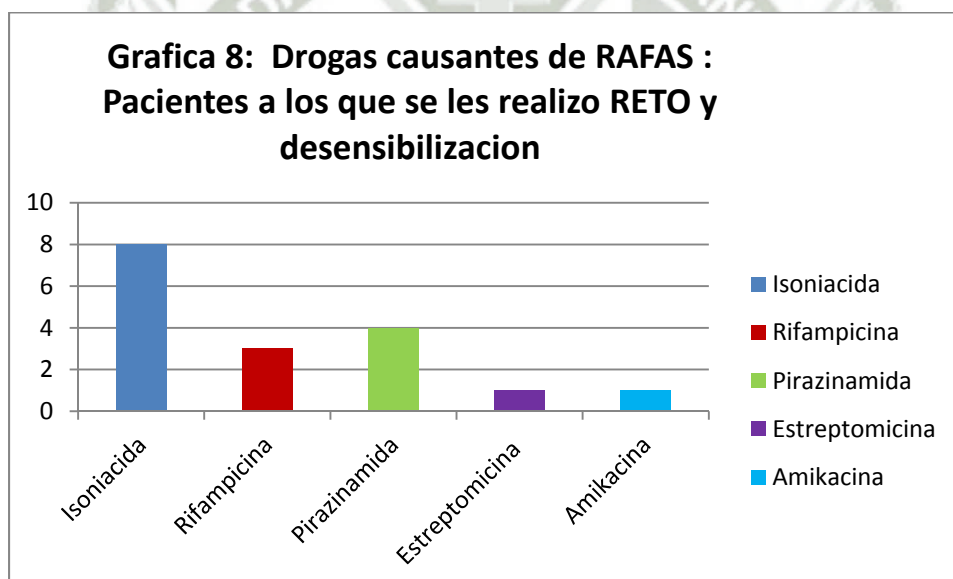


TABLA 8

## DROGAS CAUSANTES DE RAFA`S

	Nº Pacientes	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
Isoniacida	8	47.06%	47.06%
Rifampicina	3	17.65%	64.71%
Pirazinamida	4	23.53%	88.24%
Estreptomicina	1	5.88%	94.12%
Amikacina	1	5.88%	100.00%
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100.00%</b>	<b>100.00%</b>

Fuente: Elaboración Propia



Se muestra que el 47.06 % de los pacientes presentaron RAFA`S a Isoniacida, el 23.53% a Pirazinamida, el 17.65% a Rifampicina y solo el 5.88% a Estreptomicina o Amikacina. A todos ellos se les realizo Reto Terapéutico y Desensibilizacion bajo los criterios de la Norma Técnica del MINSA

TABLA 9

DISTRIBUCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS SEGÚN  
MANIFESTACIONES CLÍNICAS MINSA

	Nº	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
<b>Erupción Maculo Papular</b>	42	21.76%	21.76%
<b>Nauseas</b>	36	18.65%	40.41%
<b>Vómitos</b>	34	17.62%	58.03%
<b>Cefalea</b>	26	13.47%	71.50%
<b>Prurito</b>	20	10.36%	81.87%
<b>Gastritis</b>	19	9.84%	91.71%
<b>Diarrea</b>	3	1.55%	93.26%
<b>Mareos</b>	3	1.55%	94.82%
<b>Ictericia</b>	2	1.04%	95.85%
<b>Anorexia</b>	2	1.04%	96.89%
<b>Depresión</b>	1	0.52%	97.41%
<b>Dolor Abdominal</b>	1	0.52%	97.93%
<b>Irritabilidad</b>	1	0.52%	98.45%
<b>Excitación Psicomotriz</b>	1	0.52%	98.96%
<b>Parestesia</b>	1	0.52%	99.48%
<b>Trastorno Vestibular</b>	1	0.52%	100.00%
<b>Total</b>	<b>193</b>	<b>100.00%</b>	<b>100.00%</b>

Fuente: Elaboración Propia

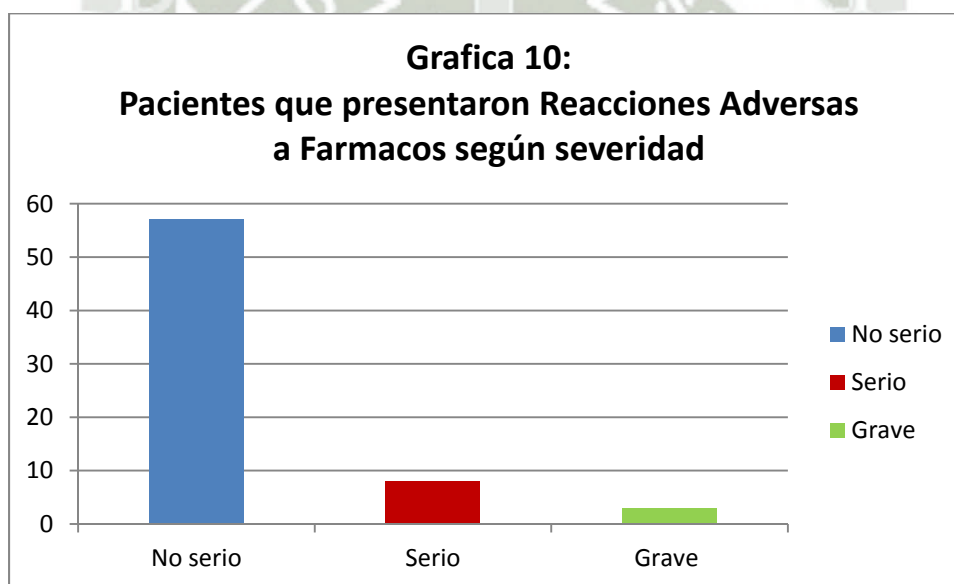
La Manifestación clínica más frecuente fue la erupción maculo papular con un porcentaje de 21,76%, seguida de las náuseas, vómitos, cefalea, prurito y gastritis.

TABLA 10

DISTRIBUCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS SEGÚN  
SEVERIDAD

	Nº Pacientes	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
<b>No serio</b>	57	83.82%	83.82%
<b>Serio</b>	8	11.76%	95.59%
<b>Grave</b>	3	4.41%	100.00%
<b>Total</b>	<b>68</b>	<b>100.00%</b>	<b>100.00%</b>

Fuente: Elaboración Propia



Fuente: Elaboración Propia

La mayoría de las presentaciones de reacciones adversas no fueron serias (83.82%) en los pacientes con tratamiento, 11.76% de los pacientes presentaron reacciones adversas serias y 4.41% reacciones adversas graves.

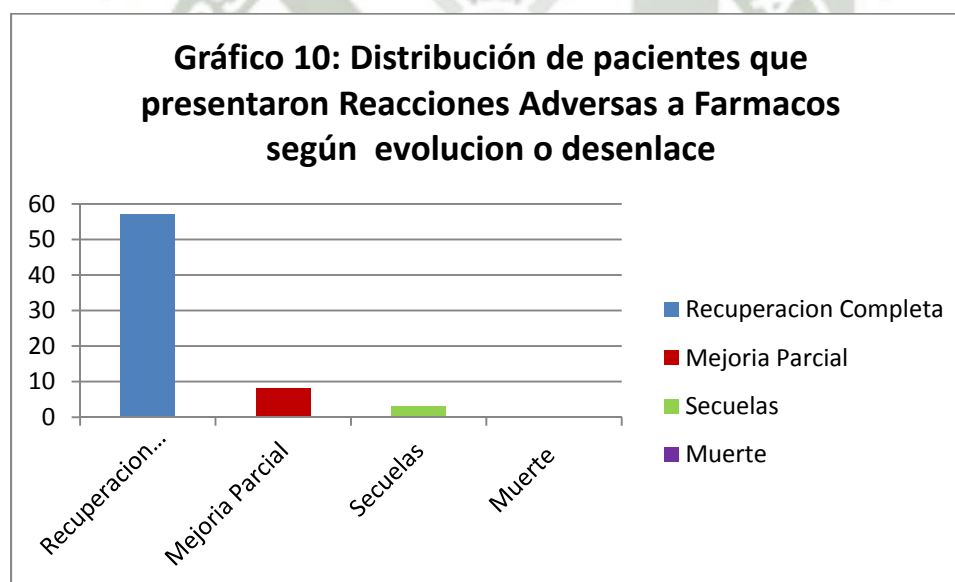


TABLA 11

DISTRIBUCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS SEGÚN  
EVOLUCIÓN O DESENLACE

	Nº	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
<b>Recuperación</b>			
<b>Completa</b>	57	83.82%	83.82%
<b>Mejoría Parcial</b>	8	11.76%	95.59%
<b>Secuelas</b>	3	4.41%	100.00%
<b>Muerte</b>	0	0.00%	100.00%
<b>Total</b>	<b>68</b>	<b>100.00%</b>	<b>100.00%</b>

Fuente: Elaboración Propia



El 83.82 % de los pacientes que presentaron RAFA`S presentaron una recuperación completa, mientras que un 11.76% presento una mejoría parcial y solo un 4.41% termino con alguna secuela luego de la presentación de RAFA`S

## CAPITULO III

### DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

El presente estudio se realizó sobre una población compuesta por pacientes de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis del Hospital de Apoyo Camaná, en el periodo comprendido de julio del 2007 a julio 2012.

El número de pacientes evaluados fue de 126 de los cuales 68 fueron objeto del presente trabajo por presentar reacciones adversas a fármacos antituberculosis, dentro de los esquemas de tratamiento establecidos por el Ministerio de Salud.

El método empleado para la captación de casos fue la notificación normada por parte de los profesionales del equipo de salud, a través de las Fichas de Notificación de RAFA.

Vemos en el universo muestreado que el porcentaje de casos nuevos de RAFA`S en los años de estudio fue aumentando durante los tres primeros años 2007-2009 mientras que del 2010-2012 fue consecutivamente disminuyendo, se puede inferir que el numero de RAFA`S van en disminución por la mejora en el sistema de farmacovigilancia en los últimos años lo que conlleva a un mejor manejo médico en dosis exactas, buena aplicación del DOTS (Tratamiento Directamente Observado).

La distribución de grupos muestra un mayor índice de reacciones adversas en pacientes de 20-29 años (35.29%), seguido del grupo de 30-39 años (32.35%), esto también explicado por la propia enfermedad, siendo los adultos jóvenes (21-40 años) los más propensos a contraer la enfermedad y exponerse al tratamiento, hecho que concuerda con las estadísticas Nacionales de la ESN-PCT.

Sobre las características generales de la muestra, se encontró un porcentaje ligeramente mayor de pacientes varones (52.94%) sobre el de mujeres (47.06%) lo que se explica por la mayor frecuencia de este género que recibe la terapia.

Solo un 23% de los pacientes que presentaron RAFA`S presentaban alguna patología concomitante que debilitan un organismo que de por sí ya está afectado por la tuberculosis, todo esto desencadena una disminución del sistema inmunológico y evita la mejoría pronta de este mal.

En cuanto al esquema de tratamiento recibido, el mayor número de pacientes se encuentra bajo el esquema 1 (85.29%), el cual está indicado en TBC pulmonar bacteriológicamente confirmada; seguido del esquema personalizado (14.71%). Podemos decir que los fármacos antituberculosos de primera línea son los causantes del mayor número de RAFA`S.

Nosotros encontramos una mayor frecuencia (33.82%) de aparición de la RAFA`S, durante las primeras semanas, lo que se ajusta a la estadística Nacional de la ESN-PCT. También se puede observar que los casos de RAFA`S que se presentaron en aquellos pacientes con más allá de 1 mes de tratamiento fueron escasos.

Zarate y colaboradores en el 2000 en Lima encontraron un 50.9% de aparición de las reacciones adversas durante la primera semana de tratamiento, que es similar a lo encontrado por nosotros. (19)

Otros autores reportan algunos casos entre la quinta y 53 semanas de tratamiento, similar a lo encontrado en nuestro estudio (10) (11).

Esto podría estar dado debido a que la mayoría de las reacciones adversas son de tipo dosis dependiente (intolerancia y reacciones tóxicas) cuyas manifestaciones suelen presentarse durante la primera semana de iniciado el tratamiento.

En cuanto a los medicamentos de primera y segunda línea del total de pacientes que presentaron alguna forma de RAFA se suspendió el tratamiento procediendo al RETO, con aquel fármaco que menor relación guardaba con el cuadro clínico con el fin de determinar el responsable de la reacción; obteniéndose que el 47.06% fueron producidas por Isoniacida seguido de la Pirazinamida con un 23.53%,



Rifampicina 17.65% y en menor porcentaje las drogas de segunda línea indistintamente.

En cuanto a la distribución de RAFA según manifestación clínica de acuerdo con la numeración listada en las fichas de notificación, observamos que la erupción maculopapular (21.76%) y las náuseas (18.65%) son las RAFA más frecuentes, seguidas por vómitos, cefalea y prurito. Podemos concluir que los fenómenos alérgicos y de intolerancia digestiva son los de mayor presentación clínica.

López en Argentina, en un estudio de frecuencia de manifestaciones atribuibles a Reacciones adversas a drogas antituberculosis menciona para las náuseas un 69.5% y para la epigastralgia un 52.8%.

En el caso de la reacción adversa tipo cefalea, encontramos un 13.47% similar al 17.6% hallado por Zarate en 2000; pero diferente al 39.5% hallado por Salazar en el 2012. Esta diferencia podría estar dada porque este último estudio evaluó a toda la población de la GERSA (Gerencia Regional de Salud Arequipa) (17).

En relación a las manifestaciones dermatológicas nosotros encontramos que la manifestación más frecuente fue el prurito con un 10.36%, similar al 12% encontrado por Salazar en el 2012. (17).

Tres pacientes del total del estudio presentaron manifestaciones del Síndrome de Stevens Johnson, siendo inmediatamente transferidos a un Hospital Nivel III de la Región de Arequipa.

En relación específicamente al grado de intensidad de la presentación se encuentran resultados similares a los descritos por otros autores. Rojas en 2006 reporta para las leves moderadas un 81.15% en relación al 83.82% encontrado por nosotros., reportando el mismo autor solo un 8% para las caracterizadas como graves en relación a nuestro estudio que reporta un 4.41% .(16)

En cuanto a la evolución y desenlace de la investigación encontramos que el 83.82% de los pacientes que presentaron RAFA'S presentaron una recuperación

completa, mientras que un 11.76% presentó una mejoría parcial y solo un 4.41% terminó con alguna secuela luego de la presentación de RAFA`S



## CAPITULO IV

### CONCLUSIONES

- 1 De los 126 pacientes que iniciaron tratamiento antituberculosis comprendidos en el periodo julio 2007-julio 2012 , 68 presentaron una o más RAFAS , evidenciándose mayor frecuencia de presentación de RAFAS en el año 2009 con un 22.6% mientras que la menor frecuencia se presento en el año 2007 con un 13.49%
- 2 El grupo etáreo más frecuente va de 20-39 años, lo cual muestra la concordancia con la epidemiología nacional, siendo los jóvenes y adultos jóvenes los más comprometidos, con predominio en el sexo masculino.
- 3 Los fármacos más involucrados según RETO como responsables fueron la Isoniacida 47.06% seguido de la Pirazinamida con un 23.53%, Rifampicina 17.65% y en menor porcentaje las drogas de segunda línea indistintamente.
- 4 La Manifestación clínica más frecuente fue la erupción maculo papular con un porcentaje de 21,76%, seguida de las náuseas, vómitos, cefalea, prurito y gastritis. La mayoría de las presentaciones de reacciones adversas no fueron serias (83.82%) en los pacientes con tratamiento, 11.76% de los pacientes presentaron reacciones adversas serias y 4.41% reacciones adversas graves. El 83.82 % de los pacientes que presentaron RAFA`S presentaron una recuperación completa, mientras que un 11.76% presento una mejoría parcial y solo un 4.41% termino con alguna secuela luego de la presentación de RAFA`S



## RECOMENDACIONES

- 1 Los médicos, enfermeras y personal de salud responsable del cuidado y tratamiento de pacientes con Tuberculosis deben estar alerta a cualquier signo o síntoma que podría evidenciar alguna forma de reacción adversa y así tomar medidas a tiempo que corrijan estas.
- 2 Prevenir a la aparición de casos de TBC en personal de salud a través del adecuado manejo y uso de elementos de Bioseguridad.
- 3 Tipificar mediante anamnesis detallada y evaluación clínica exhaustiva a los pacientes que presentan factores de riesgo para presentar reacciones adversas a fármacos antituberculosos.
- 4 Invitar a la realización de trabajos de investigación de tipo prospectivo sobre reacciones adversas en pacientes con tuberculosis, donde se pueda evaluar directamente la presencia de estas
- 5 Crear protocolos de tratamiento de las formas mas frecuentes de reacciones adversas , con la finalidad de uniformizar criterios en lo referente a su diagnostico y tratamiento
- 6 El sistema de vigilancia de RAFAS en condiciones de programa permite valorar los daños y evaluar riesgos reales y potenciales en la terapia antituberculosa. Por tal motivo es necesario que esta actividad se mantenga y se fortalezca la ESN-PCT.
- 7 Es necesario capacitar a los profesionales de la salud y educar a los pacientes para evitar o atenuar efectos no deseados y prevenibles de los fármacos , lo que permitirá mejorar la adherencia al tratamiento y disminuir la morbilidad y los costos en la atención de las RAFA`s



## BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO report 2006. Geneva, Switzerland: WHO/CDS/TB; 2006. 287.
2. Tratamiento de personas con TB. Manuales de capacitación para el manejo de la tuberculosis .Modulo 3, 2006.MINSA.
3. MINSA/DGSP. Norma Técnica de salud para el control de la tuberculosis. Lima, Perú 2006.
4. MINSA/DGSP. Modificación de la Norma Técnica de salud para el control de la tuberculosis. Lima, Perú 2007.
5. Rodríguez Hurtado, Diana Carmela, Ramírez Cuentas, John Helmut, Pacheco Salas, Víctor Hugo et al. Efectos adversos de consecuencia fatal por tratamiento con fármacos antituberculosos. Revista Medica Herediana. oct. /dic. 2002, vol.13, no.4, p.148-152.
6. Gholami Kheirollah, Kamali Elahe, Shalviri Gloria. Evaluación de las reacciones adversas de los antituberculosos en pacientes hospitalizados. Pharmacypract. (Granada Ed. impr.) 2006 Sep.; 4(3): 134-138.
7. Sociedad Peruana de Neumología. Manual de Manejo de Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosis. Lima Perú.2008.
8. Mandell G, Petri W. Antimicrobial Drugs used in the Treatment of Tuberculosis. En: Pharmacological Basis of Therapeutics. Joel G, Alfred G, Perry M, Lee Raymond R. McGraw-Hill-Interamericana, México D.F.1996; 1225 - 45.

9. Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. Clinic Pharmacokinet 1984; 9:511 - 6.
10. Bonilla C, Suarez PG, Portocarrero J, Gutarra K. Patrón de presentación de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en tratamientos directamente observados. Perú.1991-2000. En: Tuberculosis en el Perú- Informe 2000- Programa de Control de Tuberculosis- Ministerio de Salud. Lima 2000; 107 - 20.
11. Palmero Domingo, Cruz Víctor, Museli Tomás, Pavlovsky Hernán, Fernández Juan, Waisman Jaime. Reacciones adversas a fármacos en tuberculosis multirresistente. Medicina (B. Aires); 70(5): 427-433.
12. Boletín Electrónico Latino americano para fomentar el uso de los medicamentos .Volumen 5 , numero 1, enero 2002
13. Vallano A. Fármacos Antituberculosis. En Vidal R. De March Ayuela P. Tratamiento de la infección y enfermedad Tuberculosa .Barcelona Doyma 19-25.
14. Farmacovigilancia y Atención Clínica de las Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosis .MINSA –ESN-PCT Perú, Lima 2006
15. Hernández, Patricia. “Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosis en Hospitales del III nivel Caja Nacional de Salud –Hospital VIEDMA (2005) Tesis Bolivia .UNCB.

16. Rojas, Jorge. Tesis Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en pacientes de 50 a mas años en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza entre Junio del 2000-2006 .UNSA.
17. Salazar, Stefanie. Tesis: “Caracterización y tendencia de las Reacciones adversas a fármacos antituberculosis en pacientes drogoresistentes de la región de salud Arequipa 2005-2010.UCSM.
18. Málaga, Adalberto. Tesis: Frecuencia de las Reacciones Adversas a medicamentos antituberculosis en el MINSA Arequipa 1998-2000.UCSM.
19. Zarate, Eduardo. “Reacciones Adversas Medicamentosas en un Hospital de Lima” Lima 2000. UNMS.
20. López, Eliseo. “Registro y Estudio de Frecuencia de RAM”. Revista Argentina de TBC. Volumen 5 , numero 1, enero 2002.
21. Rojas, Fernando. “Tuberculosis Estudio y Epidemiologia de las Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosis. Hospital General 2003.



## ANEXOS

MINISTERIO DE SALUD  
ESTRATEGIA SANITARIA NACIONAL DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA TUBERCULOSIS

### REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS CONFIDENCIAL

Reporte N°..... Fecha de Entrada:...../...../.....(dd/mm/aa) (Para ser llenado por CENAFIM)

#### I. DATOS DEL ESTABLECIMIENTO DE SALUD

1. Nombre.....2.  
Dirección.....3. Teléfono.....  
4. Dirección de Salud.....5. Departamento.....6.  
Provincia.....7. Distrito.....

#### II. DATOS DEL NOTIFICADOR

MEDICO ( ) ODONTÓLOGO ( ) OBSTETRIZ ( ) FARMACÉUTICO ( ) ENFERMERA ( )  
Otro.....  
1. Apellidos y Nombre del Notificador: .....  
2. Teléfono: .....3. E-mail: .....  
4. Fecha de Notificación:...../...../.....(dd/mm/aa)

#### III. DATOS DEL PACIENTE

1. Apellidos y Nombres :.....REG. TBC MDR:.....  
2. Historia Clínica N°.....3. Fecha de Nacimiento:...../...../.....(dd/mm/aa) 4. Edad.....  
5. Peso:.....Kg. 6. Talla.....7. Sup. corp. (m²) 8. Raza: (Blanca) (Negra) (Amarilla) (Mestiza) (Otra) 9. Sexo: M ( ) F ( )  
10. ¿Está embarazada? si ( ) no ( ) 11. Fecha última menstruación:...../...../.....(dd/mm/aa)  
12. Dirección (completa) y/o Referencia (Iglesia, Colegio, Etc).....

#### IV. REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS

Descripción de la(s) reacción (es) adversa(s) incluir exámenes auxiliares relevantes

REACCIÓN ADVERSA	FECHA INICIO (dd/mm/aa)	FECHA FINAL (dd/mm/aa)	EXÁMENES AUXILIARES RELEVANTES

#### V. ANTITUBERCULOSOS ADMINISTRADOS AL PACIENTE

Marcar los medicamentos del esquema de tratamiento administrados y en la columna de sospecha MARCAR con una "S" el o (los) medicamento (s) sospechoso (s) de producir la RAM.

NOMBRE COMERCIAL O GENÉRICO Marque los Medicamentos Administrados con un (X)	SOSPE CHA	FECHA INICIO dd/mm/aa	FECHA FINAL dd/mm/aa	DOSIS			VÍA ADM	FABRICANTE	PAÍS	LOTE
				CANTIDAD	UNIDAD	FREC.				
1. RIFAMPICINA										
2. ISONIAZIDA										
3. PIRAZINAMIDA										
4. ETAMBUTOL										
5. ESTREPTOMICINA										
6. KANAMICINA										
7. DIATEBEN										
8. ETIONAMIDA										
9. CICLOSERINA										
10. PAS										
11. CAPREOMICINA										
12. CIPROFLOXACINO										
13. MOXIFLOXACINO										
14. CLARITOMICINA										
15. AMOXIC (AC. CLAVUL.										
16.										
17.										



Publicación autorizada con fines académicos e investigativos  
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

## FICHA EPIDEMIOLÓGICA

DATOS DEL PACIENTE	
Nombre	:
Nº HISTORIA CLÍNICA	:
Edad	:
Sexo	:
Raza	:
Peso	:
Diagnostico	:
Esquema De Tratamiento Antituberculoso Seguido	:
DATOS DE LA RAFA	
Fecha De Iniciación En El Programa	:
Fecha De Aparición De RAFA	:
Numero De Dosis	:
Dosis En Relación Al Peso Del Paciente	:
Denominación Numérica De RAFA Según Listado	:
Rafa Acompañante No Incluido En Listado Previo	:
Intensidad De La Rafa	:
Fármaco Antituberculoso Probable Causante De Rafa	:
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	
Síntomas	:
Signos	:
DE LA EVOLUCIÓN DEL CUADRO	
Enfermedades Concomitantes Del Paciente	:
Reurrencia O No De Rafa Durante El Reto De Tratamiento	:
Mejoría O No Del Cuadro Durante La Evolución	:
Fallecimientos En Relación O No Al RAFA	:

## ANEXO 3: PROYECTO DE TESIS

### I. PREÁMBULO

La tuberculosis a pesar de ser una enfermedad muy antigua sigue siendo una de las principales causas de gran morbi-mortalidad mundial.

En los últimos años la tuberculosis se la ha catalogado como un fenómeno emergente, que constituye una creciente amenaza y sigue siendo un problema de salud pública, pues esta enfermedad causa la muerte de miles de personas por año, afecta a todos los países y se agrava por la aparición de cepas resistentes a fármacos de primera y segunda línea.

Es evidente que la mejor medida para disminuir el riesgo de transmisión, es la detección precoz y el tratamiento oportuno de casos de Tuberculosis. Sabemos que su tratamiento no es difícil, pero requiere tiempo y constancia, actualmente se dispone de un gran número de medicamentos eficaces para combatir la tuberculosis, dichas drogas tienen la inherente característica de producir reacciones adversas, las que habitualmente son de mínima repercusión, pero que a veces pueden revestir gravedad, interfiriendo con la regularidad del tratamiento y/o favoreciendo el abandono.

Esta situación, obliga a un completo registro de dichas reacciones y factores relacionados, de manera que no se constituyan en un obstáculo para el tratamiento y comprometan la eficacia del mismo.

La Tuberculosis es una enfermedad prácticamente endémica en el Perú, si bien la tasa de casos ha disminuido, los pacientes con Tuberculosis se siguen presentando, y una de las provincias costeras de la Región Arequipa con importante casuística tuberculosa es Camaná, donde investigaremos la presentación de reacciones adversas a los fármacos antituberculosos de primera y segunda



## II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

### 1. Problema de Investigación

#### Enunciado del Problema

Reacciones adversas a fármacos antituberculosis de primera y segunda línea en el Hospital de Apoyo Camaná, 2007 - 2012.

#### Descripción del Problema

##### a. Área del conocimiento

**General:** Ciencias de la Salud

**Específica:** Medicina Humana

**Especialidad:** Medicina Interna

**Línea:** Enfermedades Infecciosas – Tuberculosis.

##### b. Análisis u Operacionalización de Variables e Indicadores

VARIABLES	INDICADOR	VALOR	TIPO
Edad	Años Cumplidos	-Grupos etáreos	Cuantitativa
Sexo	Caracteres sexuales secundarios	- Masculino - Femenino	Nominal
Tipos de Esquema anti-TBC	Drogas anti Tuberculosis indicadas (*)	- Esquema 1 - Personalizado	Nominal
Tiempo de presentación de la reacción adversa	Fecha de aparición en relación a fecha de inicio	- 1-2 semanas - 3 semanas - 4 semanas - Segundo mes - Más de 2 meses	De intervalo
Manifestaciones clínicas	Síntomas y signos	Prurito, dolor, mareos, eritema,	Nominal



ulceraciones, diarrea, convulsiones, etc.			
Severidad de las reacciones	Criterios de severidad según protocolo (**)	- No serio - Serio - Grave	Ordinal
Enfermedad Asociada	Comorbilidad	-HIV, diabetes, neoplasia, etc.	Nominal
Evolución	Variación del cuadro clínico	- Muerte, - Recuperación completa, - Mejoría parcial, - Secuelas	Nominal

(\*) **Esquema 1:** Diseñado con medicamentos de Primera Línea (Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol)

**Personalizado:** Diseñado para el tratamiento de Tuberculosis Multidrogoresistente incluye fármacos de Primera y Segunda Línea y está basado en la Prueba de Sensibilidad del paciente,

(\*\*) **No serio:** Manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requieren medida terapéutica importante

**Serio:** Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento.

**Grave:** Producen muerte, amenazan la vida, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos.

### c. Interrogantes Básicas

- ¿Con que frecuencia se presentan las reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA's) en pacientes con tuberculosis (TBC) que iniciaron tratamiento en el Hospital de Apoyo Camaná del 2007 al 2012?
- ¿Qué fármaco o grupos farmacológicos antituberculosos son los causantes o sospechosos de las reacciones adversas más frecuentes?

- ¿Cuáles son las principales RAFA'S y su severidad que se presentan en este Hospital?
- ¿Cuál es “perfil epidemiológico” de los pacientes con TBC que presentaron RAFA's en el Hospital de Apoyo Camaná, del 2007 al 2012?

**d. Tipo de Investigación:** Documental

**e. Nivel de Investigación:** Descriptivo, Transversal, Retrospectivo

**Justificación del Problema**

Las Reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA's) pueden constituir un serio obstáculo para el tratamiento, comprometiendo la eficacia del mismo, en muchos casos pueden llegar a ser causa directa de abandono del tratamiento, condicionando de ésta forma, la aparición de cepas multidrogoresistentes (MDR). A pesar del Sistema de Vigilancia para RAFA's, se desconoce la incidencia y el comportamiento de las mismas en el Hospital de Apoyo Camaná, puesto que este es el primer estudio que evalúa los RAFA's inducidos por antituberculosos en pacientes con TBC en este Hospital. En este marco, el estudio de investigación es relevante y contemporáneo porque analiza un problema de salud pública, en el cual el enfermo cumple un rol protagónico dentro de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (ESN-PCT), donde en su mayoría se considera al paciente como un ente exclusivamente biológico y por lo tanto la actividad predominante es la administración del tratamiento farmacológico y desestiman la estrategia de la información, educación y comunicación.

Los datos a obtenerse producto de esta investigación, contribuirá con la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la

Tuberculosis a fin de mejorar la práctica de prescripción y en general, llevar mejor la evolución en el tratamiento del paciente.

## 2. Marco Conceptual

### 1. Tratamiento de la Tuberculosis

El tratamiento de la Tuberculosis se basa en regímenes de terapia combinada (varios medicamentos) de corta duración, formulados en los decenios 1970, 1980, y que han ido mejorando en el transcurso de los años, teniendo en cuenta tres propiedades fundamentales de los medicamentos antituberculosis: capacidad bactericida, capacidad esterilizante, y capacidad para prevenir la resistencia. (13)

Nos enfrentamos a su vez a fenómenos biológicos relacionados a la presencia de enfermedades como el VIH/SIDA o la Diabetes Mellitus, que favorecen a la presencia de la TB, además los fenómenos de resistencia a las drogas, la Multidrogorresistencia y la Extrema Resistencia, y por lo tanto a escenarios mucho más complejos para el control de la Tuberculosis en el país.

El tratamiento farmacológico de la Tuberculosis sensible a las drogas considera dos fases, ambas supervisadas: (4)

**Primera Fase** de inducción o bactericida: de administración diaria, sirve para reducir rápidamente la población bacilar de crecimiento y multiplicación rápida (lográndose destruir al 90% de la población bacteriana en los primeros 10 días) y para prevenir la resistencia y con ello el fracaso al tratamiento.

**Segunda Fase** de mantenimiento o esterilizante: de administración intermitente. En este momento la población bacteriana se multiplica 1 vez por semana o menos frecuentemente, de manera que ya no requiere tratamiento diario. Incluye menor número de medicamentos, suficientes para conseguir la eliminación de los bacilos persistentes y evitar así las recaídas.



## 1.1 Medicamentos Antituberculosis

### 1.1.1 Medicamentos Antituberculosis de Primera Línea

Los medicamentos de primera línea se utilizan en pacientes nuevos, recaídas y abandonos recuperados, son altamente eficaces y de buena tolerancia para el paciente.(3)

#### A. Rifampicina (R)

Es bactericida contra bacilos extra e intracelulares. Se absorbe rápidamente una vez ingerida, pero puede ser demorada o disminuida por alimentos muy ricos en grasa. Su absorción puede ser disminuida en 30% cuando se ingiere con alimentos, por lo que se sugiere ingerir con un vaso lleno de agua una hora antes o 2 horas después de los alimentos. Sin embargo, de haber intolerancia gástrica, esta puede ser ingerida acompañada de alimentos no grasos. Su uso es seguro en cualquier mes del embarazo y en la lactancia.

Tiene un efecto post-antibiótico (EPA) de 3 días, lo que explica porqué se indica dos veces por semana. Su concentración en tejido pulmonar está muy por encima de su concentración sérica. No requiere ajuste en insuficiencia renal. Su naturaleza lipofílica lo hace candidato para tratar TB del sistema nervioso central. Junto con Isoniacida puede disminuir en algunos casos el nivel de Vitamina D. Puede cambiar el color de la saliva, orina, sudor y de las secreciones oculares, (rojo-anaranjado) sin efecto negativo para el enfermo, por lo que hay que advertir al paciente.

#### B. Isoniacida (H)

Droga bactericida, especialmente contra bacilos de multiplicación rápida. Es mejor absorbida con estómago vacío; cuando se ingiere con alimentos ricos en grasas la reducción de la concentración

sérica pico puede llegar a menos de 50%. Sin embargo, de haber intolerancia gástrica, esta puede ser ingerida acompañada de alimentos no grasos.

Se espera una concentración pico de 3-5 ug/ml después de una dosis diaria y 9-15 ug/ml después de una dosis 2 veces por semana. Tiene un efecto post-antibiótico de hasta 6 días, lo que explica por qué se indica 2 veces por semana en segunda fase. Con meninges inflamadas su concentración en SNC equivale a concentraciones séricas. Su uso es seguro en cualquier mes del embarazo y en la lactancia. Debe asociarse al consumo de Vitamina B6 en pacientes con diabetes, insuficiencia renal, VIH, alcohólicos crónicos, malnutridos o con neuropatía periférica y en gestantes (25 mg/d).

### **C. Pirazinamida (Z)**

Ejerce efecto bactericida sobre la población bacteriana semidormida o durmiente contenida dentro de los macrófagos o en el ambiente ácido de los focos caseosos.

Puede ser tomada con o sin alimentos. La exposición al sol debe ser prudente para evitar rash cutáneo. Atraviesa el SNC logrando concentración similar a la sérica. La OMS recomienda su uso en gestantes con TB. EL riesgo de hiperuricemia esta incrementado en pacientes con insuficiencia renal por lo que requiere de ajuste de dosis.

### **D. Etambutol (E)**

Bacteriostático a dosis de 20 mg/k/d. Su función en el esquema de tratamiento es proteger contra el desarrollo de resistencia a Rifampicina en donde la resistencia a Isoniacida puede estar presente. Se puede ingerir con o sin alimentos. Los antiácidos interfieren con la droga. Se espera una concentración pico de 2-6

ug/ml. Su uso es seguro en cualquier mes del embarazo y en la lactancia.

#### **D. Estreptomicina (S)**

Es el único agente de uso parenteral de 1ª línea. Con actividad bactericida fundamentalmente en población extracelular, actúa en pH neutro. Su dosis es de 15 Mg /Kg/día y se distribuye ampliamente en tejidos y líquidos corporales. Con pobre penetración en barrera hematoencefálica. Interfiere con la síntesis proteica, de los ribosomas Mycobacterianos determinando así su mala lectura del código genético. Su excreción es por vía renal (50 a 60%) y una pequeña cantidad por la bilis. Por este motivo debe ajustarse la dosis en relación a la función renal, debiendo tener precauciones en pacientes mayores o portadores de insuficiencia renal. Otro efecto colateral importante y que debe ser monitoreado es la Ototoxicidad. Debe considerarse su uso como alternativa a Etambutol, cuando este pueda desarrollar potencialmente Neuritis Óptica; también en casos con demostrada sensibilidad al medicamento.

#### **1.1.2 Medicamentos Antituberculosis de Segunda Línea**

Los medicamentos de segunda línea se utilizan en pacientes con tuberculosis resistente a antibióticos. Estos fármacos suelen tener efectos más tóxicos, y su acción terapéutica requiere de uso prolongado para alcanzar la curación. En el caso de Multidrogorresistencia se recomienda de al menos 18 meses de tratamiento. (3)



### Cuadro Nº 1. Medicamentos Antituberculosis de Segunda Línea para el Manejo de Tuberculosis Resistente a Drogas- Características Clínico Farmacológicas

Medicamento	Actividad Contra TB	Absorción	Metabolismo	Excreción
Kanamicina (Km)	Bactericida	Parenteral	Distribución amplia en tejidos y líquidos corporales	Renal
Amikacina (Am)	Bactericida	Parenteral		
Capreomicina (Cm)	Bactericida	Parenteral		
Estreptomina (S)	Bactericida	Parenteral		
Levofloxacin(Lfx)	Bactericida	Administrar 2 horas después en caso de haber ingerido alimentos lácteos, antiácidos u otra medicación conteniendo Fe, Mg, Ca, Zn, vitaminas, sucralfato.	Renal	Renal
Ciprofloxacino(Cx)	Bactericida	Efecto de alimentos en biodisponibilidad es mínimo. Sin embargo su absorción se reduce en presencia de alimentos con alto contenido de calcio (lácteos) y otros iones.	Hepático	80% Renal
Etionamida (Eto)	Débilmente bactericida	Absorción enteral	Hepático	Renal
Acido Paramino Salicilico (PAS)	Bacteriostática	60-65 % absorción oral	Hepático	Renal
Cicloserina (Cs)	Bacteriostática	Oral	Muy buena penetración en el SNC.	Renal
Amoxicilina/Acido Clavulámico(Amx/Clv)	Bactericida in vitro	Gástrica y enteral	Hepático	Renal
Claritromicina (Clr)	Probable bacteriostático efecto de sinergia con E	Gástrica, leve alteración con los alimentos	Hepático	Hepático
Etambutol(E)	Bacteriostático probable, bactericida a altas dosis	Gástrica, no afectado por los alimentos	Hepático	Renal
Imipenen/Cilastatina	Bactericida in vitro	Parenteral	Hepático	Renal
Isoniacida( a dosis altas) (H)	Bactericida potente en cepas sensibles	Gástrico y enteral	Hepático	Hepático
Meropenem (Mp)	Bactericida in vitro	Enteral y gástrico	Hepático	Hepático y renal

## 1.2 Esquemas de Tratamiento Antituberculosis

### 1.2.1 Esquema Uno: 2RHZE/4H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>

El tratamiento primario ESQUEMA UNO incluye los siguientes fármacos: Isoniacida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Etambutol (E). (14)

La Isoniacida y la Rifampicina son consideradas como el Núcleo Básico del tratamiento antituberculoso a la que se agregó posteriormente la Pirazinamida; todas ellas pueden eliminar el bacilo de la TB (*Mycobacterium tuberculosis*) en cualquier localización, a nivel intracelular y extracelular.

### Cuadro N° 2. Tratamiento con Esquema Uno

Fases	Duración	Frecuencia	Medicamentos y dosis	Total por paciente
1ra.	02 meses (50 dosis)	Diario, excepto domingos y feriados	Rifampicina x 300mg: 2 capsulas Isoniacida x 100 mg: 3 tabletas Pirazinamida x 500 mg: 3 tabletas Etambutol x 400 mg: 3 tabletas	R x 300 mg 164 cap. H x 100 mg 433 tab.
2 da.	04 mese (32 dosis)	Dos veces por semana	Rifampicina x 300 mg : 2 capsulas Isoniacida x 100 mg 9 tabletas	Z x 500 mg 150 tab. Ex 400 mg 150 tab.
<ul style="list-style-type: none"> <li>De preferencia brindar en ayunas</li> <li>La persona con Tuberculosis con menos de 50 kg de peso, tanto adultos como niños, la dosis de medicación se administra en relación con el peso del paciente, según la posología adjunta.</li> <li>En menores de 7 años, valorar riesgo beneficio del uso de Etambutol, por el riesgo de producir Neuritis Óptica. Utilizar Estreptomicina como medicamento alternativo al Etambutol</li> </ul>				

**Cuadro N° 3. Dosis Recomendada de Fármacos Antituberculosis de  
Primera Línea**

<b>Fármacos</b>	<b>Siglas</b>	<b>Dosificación Diaria</b>	<b>Dosis Máxima</b>
Isoniacida	H	5 mg/kg	300 mg/día
Rifampicina	R	10 mg/kg	600 mg/día
Etambutol	E	20mg/kg	1200 mg
Pirazinamida	Z	25mg/kg	1500 mg
Estreptomina	S	15 mg/kg	1 g

### **1.2.2 Esquema Personalizado para Tratamiento de la Tuberculosis Multidrogoresistente (TBMDR)**

La mejor opción de manejo para la TB MDR es el retratamiento personalizado basado en la Prueba de Sensibilidad (PS) del paciente, por lo que es muy importante garantizar el cultivo positivo.

#### **A. Esquema de Tratamiento Individualizado para TB MDR**

La mejor opción de manejo para la TB MDR es el retratamiento individualizado basado en la Prueba de Sensibilidad (PS) del paciente, por lo que es muy importante garantizar el cultivo positivo.

En la elaboración de los esquemas individualizados debe considerarse la elección de los fármacos en el siguiente orden:

- Armar el Núcleo básico: Fluoroquinolona (Moxifloxacino, Levofloxacino, Ciprofloxacino). Inyectables: Kanamicina, Capreomicina, Amikacina, Estreptomina.
- Agregar al menos 1 droga de segunda línea oral: Cicloserina, Etionamida, PAS.



- Agregar drogas orales de primera línea a las cuales se haya demostrado su sensibilidad: Etambutol, Pirazinamida.

En cuanto a duración del tratamiento:

- 18 meses: para aquellos con lesión pulmonar mínima (menos de 50% del único pulmón comprometido), no cavitada, sin antecedente de tratamiento previo de ningún tipo, sin comorbilidad presente, regulares al tratamiento, sin antecedentes de cirugía torácica terapéutica por TB MDR, con resistencia únicamente a Rifampicina e Isoniacida, con conversión bacteriológica a cultivo negativo dentro de los primeros seis meses de retratamiento.
- 19 a 24 meses: para el resto de pacientes

#### **B. Retratamiento Empírico para TB MDR**

Es un esquema de tratamiento TRANSITORIO, que se basa en el antecedente del paciente (Contactos, medicamentos previamente utilizados, pruebas de sensibilidad rápidas). El paciente inicia tratamiento en base a un esquema elaborado de acuerdo a sus antecedentes, el cual lo recibirá hasta que cuente con el resultado de su Prueba de Sensibilidad (PS), en cuyo momento pasará a esquema individualizado. Asimismo, se debe asegurar el envío de dos muestras para cultivo y Prueba de Sensibilidad, previo al inicio del retratamiento. Se indica e inicia sin disponer de los resultados de la prueba de sensibilidad del paciente, cuando este se encuentra en condición clínica moderada o severamente descompensado, por lo tanto con criterio de hospitalización por tanto hospitalizado y tenga al menos un cultivo positivo. Para la elaboración de dicho esquema se tendrá en consideración lo siguiente:

- ✓ El antecedente de fármacos previamente recibidos.

- ✓ La prueba de sensibilidad del caso índice TB MDR documentado.
- ✓ El esquema de retratamiento recibido por el caso índice y su condición de egreso, si lo hubiera.
- ✓ El patrón de resistencia local (áreas de alto riesgo) o regional.

Indicado en paciente Nunca Tratado (nuevo) o Antes Tratado (AT) que es contacto intradomiciliario frecuente de caso índice TB MDR objetivamente documentado por prueba de sensibilidad (del caso índice).

Pacientes que estando en esquema Primario y cuenta con resultado de una PS rápidas que indica resistencia a R y H. El esquema de retratamiento empírico debe ser modificado al recibirse el resultado de la P.S. del paciente, con lo que se diseñará un esquema individualizado.

### **C. Retratamiento Estandarizado para TB MDR**

Es un esquema de tratamiento TRANSITORIO, Uniformizado que el paciente recibirá hasta que cuente con una Prueba de Sensibilidad que permita diseñar un esquema individualizado. Es requisito previo indispensable disponer de un cultivo positivo y una Prueba de Sensibilidad en proceso. Asimismo, se debe asegurar el envío de dos muestras para cultivo y Prueba de Sensibilidad, previo al inicio del retratamiento.

#### **Composición**

El presente esquema incluye las siguientes drogas:

Kanamicina + Quinolona (Ciprofloxacino o Levofloxacino) + Pirazinamida + Etambutol + Etionamida + Cicloserina.

Los pacientes que inician Retratamiento utilizarán Levofloxacino (en vez de Ciprofloxacino). Los pacientes que hayan iniciado

retratamiento con Ciprofloxacino continuaran con la misma por el resto del tratamiento.

Los Inyectables (aminoglucósidos y glicopéptidos) pueden aplicarse por vía INTRAMUSCULAR O ENDOVENOSA en forma diaria durante 2-4 meses y luego aplicar de manera intermitente (2-3 veces por semana), hasta tener por lo menos el resultado de 3 cultivos mensuales negativos consecutivos no seguidos de cultivo positivo u ocho meses de tratamiento cronológico.

### **Indicaciones**

Paciente que fracasó al Esquema Uno, demostrado por cultivo positivo al 4º. Mes de tratamiento y que cuenta con Prueba de Sensibilidad en proceso al momento de decidir la terapia.

Paciente con diagnóstico de TB activa y antecedente de dos tratamientos previos completos y que cuenta con cultivo positivo y Prueba de Sensibilidad en proceso al momento de decidir la terapia. Paciente en Esquema Uno con sospecha de TB MDR (según cuestionario estandarizado e historia clínica) y con alto riesgo documentado de fallecimiento.

### **Duración**

Este es un esquema de tratamiento transitorio, hasta tener la Prueba de Sensibilidad, ella durará:

o 18 meses: para aquellos con lesión pulmonar mínima (máximo 2 de 6 campos), no cavitada, sin antecedente de tratamiento previo de ningún tipo, sin comorbilidad presente, regulares al tratamiento, sin antecedentes de cirugía torácica terapéutica por TB MDR, con conversión bacteriológica a cultivo negativo dentro de los primeros seis meses de retratamiento.

o 24 meses: para el resto de pacientes.



## 2. Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosis

**Reacción Adversa a Drogas:** Es aquella respuesta nociva, no deseada ni intencionada, de un paciente a un fármaco adecuadamente administrado, a dosis normalmente usadas para el tratamiento, diagnóstico o profilaxis de una enfermedad. (1)

**Efecto Adverso a Drogas:** Es cualquier injuria durante el tratamiento del paciente resultante del cuidado tanto óptimo como subóptimo. Incluye las reacciones adversas durante el uso normal de los medicamentos y cualquier daño secundario a error en la medicación tanto por acción como por omisión. (1)

**Efecto Colateral:** Respuesta terapéutica, no esperada y no nociva frente a dosis normalmente usada de un fármaco. Tiene relación con las propiedades farmacológicas de la droga. (1)

**Efecto Adverso:** Cualquier evento que es fatal pone en riesgo la vida, produce discapacidad permanente o significativa, requiere o prolonga la hospitalización, causa anomalías congénitas o requiere intervención para prevenir deterioro o daño permanente. (1)

**RAFA:** Es la reacción adversa a Fármacos Antituberculosos. En una pequeña proporción de casos pueden ser graves e incluso mortales, obligando según sea el caso, a una suspensión temporal o definitiva de uno o más fármacos. (1)

**Reto de Drogas:** El reto consiste en reiniciar la medicación luego de haberse suspendido la totalidad de los medicamentos para tratar de identificar el fármaco causal de la RAFA. Antes de iniciar el reto, el

paciente debe encontrarse recuperado de la RAFA inicial. (1) El paciente debe ser hospitalizado para llevar a cabo el reto. Durante el reto debe reinstalarse el medicamento en forma gradual y progresiva. Una vez completado el reto, se debe reiniciar el tratamiento con las drogas toleradas por el paciente con las dosis ajustadas según peso. El esquema de tratamiento no se ajusta necesariamente a ninguno de los esquemas aprobados por el programa y se consigna en la tarjeta de tratamiento como Esquema Modificado por RAFA. Es importante recordar que no se hace reto en las siguientes situaciones: (3)

- Trombocitopenia.
- Shock.
- Insuficiencia renal aguda.
- Hemolisis, purpura.
- Neuritis óptica bulbar.
- Trastornos auditivos y vestibulares.
- Síndrome de Stevens-Johnson.
- Síndrome de Lyell
- Agranulocitosis

**Desensibilización:** Es el procedimiento mediante el cual se consigue que el paciente tolere el fármaco que desencadenó la RAFA. Consiste en la reexposición repetida, gradual y progresiva al fármaco. Se empieza con dosis mínimas que gradualmente se incrementan según tolerancia. (2)

### 3. Epidemiología y Factores de Riesgo

En general la ocurrencia de efectos adversos reportada a drogas de primera línea varía entre 3,4-13 %, ocurriendo la mayoría de reacciones adversas dentro de los dos primeros meses de terapia. La frecuencia de las reacciones adversas se incrementa con la edad. Gulbay reporta frecuencia de 0.6 % en menores de 20 años vs. 5 %

entre los 20 y 40 años. Yee reporta reacciones adversas mayores en relación a sexo femenino (HR: 2.5), edad mayor a 60 años (HR: 2.9) y estatus VIH positivo (HR: 3.8). (3)

La presencia de reacciones adversas a drogas de segunda línea se reporta con mayor frecuencia que las de primera línea, entre 53 a 73 % de pacientes, pero, por lo general no afectan el éxito de la terapia.

### **Tiempo de Presentación**

Primer mes de tratamiento 69 %

1-2 semanas de tratamiento 68%

3 semanas 17%

4 semanas 15%

Segundo mes de tratamiento 19 %

Más de dos meses de Tratamiento 12% (3) (5)

### **Resultado Clínico de los efectos adversos**

Se han reportado varios resultados consecutivos a los efectos adversos: (3) (5)

- ✓ Mejoría: 80%
- ✓ Muerte: 1.4%-14.5%
- ✓ Hospitalización: 20.6%
- ✓ Retiro de drogas después de RAFA: 1.8%-50.8%
- ✓ Recuperación después del retiro de las drogas: 85%
- ✓ Reaparición de RAFA después del retratamiento: 30 %
- ✓ Alteración del tratamiento inicial después del RAFA: 1.5%-20 %

La frecuencia de muertes debido a efectos adversos de hepatotoxicidad es 57%, dermatitis exfoliante 21 % e ictericia 21 %.

Los principales efectos adversos de las drogas antituberculosas de primera y segunda línea se resumen en la siguiente tabla:



**Cuadro Nº 5. Efectos adversos de drogas Antituberculosas**

Drogas de Primera Línea		
FÁRMACO	RAFA frecuente	RAFA infrecuente
<b>Isoniacida</b>	Neuropatía periférica, hepatitis	Rash, urticaria, hipersensibilidad, convulsiones, depresión del sistema nervioso central, psicosis, pelagra, reacción lupoide, Agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica, artralgias, algodistrofia, epigastralgia, eosinofilia, neuritis óptica.
<b>Rifampicina</b>	Anorexia, náuseas, vómitos Dolor abdominal, diarrea, hepatitis, secreciones corporales de color anaranjado (orina, lágrimas, sudor, etc.)	Insuficiencia renal aguda, oliguria transitoria, shock, trombocitopenia, anemia hemolítica, hipersensibilidad, erupción cutánea, síndrome gripal, colitis pseudomembranosa, crisis pseudoadrenal, pseudoasma, pancreatitis, ginecomastia.
<b>Etambutol</b>	Neuritis óptica.	Dolor articular, hiperuricemia, neuropatía periférica, hepatitis, hipersensibilidad, disminución de agudeza visual, náuseas, vómitos, pleuritis, desorientación, alucinaciones.
Drogas de Segunda Línea		
<b>Capreomicina</b>	Dolor en sitio de inyección.	Ototoxicidad, nefrotoxicidad, eosinofilia. Hipersensibilidad. Hipopotasemia, Hipocalcemia, hipomagnesemia, Interacción con drogas de bloqueo neuromuscular con uso de anestésicos.
<b>Ciprofloxacino</b>	Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea. Dolor abdominal, cefalea, alteración del sueño y del ánimo.	Mareo, confusión, convulsiones, hipersensibilidad, erupción cutánea, prurito, tendinitis, ruptura de tendón de Aquiles, artralgia, mialgia, trastornos hematológicos, alteración de la visión gusto y olfato, transaminemia.
<b>Etionamida</b>	Anorexia, náuseas, sabor metálico, erupciones sulfurosos.	Vómitos, salivación excesiva, cefalea, alucinaciones. Neuropatía periférica, depresión, impotencia, hepatitis, ginecomastia,

		trastornos menstruales, acné, artralgias, hipotiroidismo, fotosensibilidad.
<b>Cicloserina</b>	Tremor, cefalea, irritabilidad.	Psicosis, convulsiones, depresión, hipersensibilidad.
<b>Acido Paraminosalicílico (PAS)</b>	Nauseas, vómitos, diarrea, hipersensibilidad. Hipotiroidismo (cuando se usa con Etionamida)	Hepatitis, hipopotasemia.

Estudios en nuestro país han mostrado una incidencia de RAFAs del 0.9 % a nivel nacional entre los años 1991-1998. (5) Por otro lado, las RAFAs casi nunca resultan en discontinuación de la terapia antituberculosa y solo ocasionalmente resulta en la suspensión de un agente (11.7%). Afortunadamente, con un manejo oportuno y apropiado, el índice de éxito del tratamiento de MDR no se ve afectado. En el Perú la RAFA más comúnmente reportada es la presencia de síntomas gástricos en relación con el uso del PAS y de la Etionamida.

#### 4. Clasificación de las Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos

##### 4.1 Según su Relación con la Dosis de Fármacos

**Tipo A o dosis dependiente:** (acciones del fármaco). Es el tipo más común, la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas son proporcionales a la dosis administrada y por tanto, puede prevenirse y tratarse mediante un ajuste en la dosis.

**Tipo B o dosis Independiente:** (reacciones del paciente). Son menos comunes y pueden ser graves, se deben a una determinada susceptibilidad del paciente. La reacción adversa se manifiesta como un cambio cualitativo en la respuesta del paciente

a los medicamentos y puede ser causada por una variante farmacocinética o una alergia adquirida. Incluyen

- **Reacciones Inmunoalérgicas**

Son siempre secundarias a la formación de anticuerpos por el sistema inmunitario. Son las reacciones dosis independientes más frecuentes, son mediadas por el sistema inmunológico, resultan de la sensibilización previa a un fármaco determinado o a otra sustancia de estructura semejante. Para que una sustancia de bajo peso molecular pueda originar una reacción alérgica es necesario que ella o alguno de sus metabolitos actúen como hapteno, (sustancia química de bajo peso molecular que no induce por sí misma la formación de anticuerpos, pero que al unirse con una proteína transportadora estimula una respuesta inmunitaria) uniéndose a una proteína endógena para formar un complejo antigénico. Dichos complejos inducen la formación de anticuerpos después de un periodo de latencia. Una ulterior exposición del organismo a la sustancia produce una interacción antígeno anticuerpo que desencadena las reacciones típicas de la alergia. Pequeñas cantidades de un alérgeno pueden originar reacciones serias. Las consecuencias de la reacción se amplifican por la liberación de histamina, leucotrienos, prostaglandinas y otras sustancias relacionadas.

Estas reacciones se pueden clasificar en 4 tipos según los criterios de Hell y Coombs:

***Hipersensibilidad Tipo I:*** Anafiláctica, mediada por anticuerpos IgE que se fijan a receptores de mastocitos y Basófilos, con activación y desgranulación de estas células, liberándose mediadores como histamina, leucotrienos, prostaglandinas que ocasionan vasodilatación, edema y una reacción inflamatoria. Son



procesos agudos y severos que pueden ser localizados o generalizados.

***Hipersensibilidad Tipo II:*** Citotóxica, mediadas por anticuerpos de IgG o IgM contra un antígeno, los cuales tienen la capacidad de activar el sistema de complemento, responsable de la lisis (citotoxicidad) de la célula o del daño de la matriz extracelular.

***Hipersensibilidad Tipo III:*** Se forman complejos inmunes de anticuerpos tipo IgM o IgG con antígenos que no suelen estar fijados a la superficie celular sino que circulan en el compartimento vascular y eventualmente se depositan en los tejidos donde la activación del complemento conduce al reclutamiento de los leucocitos y estos son responsables de la lesión ulterior del tejido.

***Hipersensibilidad Tipo IV:*** Hipersensibilidad retardada, no requieren la formación de un anticuerpo sino ocurre una activación antigénica de los linfocitos T, generalmente con ayuda de macrófagos. Los productos de los linfocitos o macrófagos activados conducen a la lesión ulterior de los tejidos.

- **Reacciones Idiosincrásicas:**

Son aquellas que no ocurren en la mayoría de pacientes a cualquier dosis alcanzada de la droga y que no involucran los efectos farmacológicos conocidos de la droga. La mayoría de las reacciones idiosincrásicas parecen estar mediadas inmunológicamente; pero, actualmente no existe evidencia completa de que las reacciones idiosincrásicas sean exclusivamente mediadas por el sistema inmune innato.

## 4.2 Según la Severidad de las Reacciones Adversas

**No Serio:** Manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante y/o que no ameritan suspensión de tratamiento.

**Serio:** Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento.

**Grave:** Las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos. Requiere evaluación multidisciplinaria y de especialidades según el caso lo amerite.

**Cuadro Nº 6. Clasificación de RAFA`S según su severidad**

RAFA NO SERIO	RAFA SERIO	RAFA GRAVE
No suspender los fármacos	Se puede o no suspender los fármacos	Se deben suspender los fármacos
Nauseas Cefalea Dolor abdominal Malestar general Mareos Anorexia Insomnio Dolor en sitio de inyección	Erupción máculo y/o papular Vómitos Prurito Gastritis Euforia Cambios de conducta Síndrome gripal Artralgias Hipoacusia Trastornos vestibulares Urticaria	Dermatitis exfoliativa Síndrome de Stevens-Johnson Ictericia Ictericia + fenómeno hemorrágico Ictericia + coma Purpura, hemolisis Insuficiencia renal aguda Convulsiones, polineuropatía Síndrome gotoso, anuria Disminución de la agudeza visual Neuritis óptica retrobulbar Fotosensibilidad Edema angioneurotico

## 5. Farmacovigilancia Y Atención Clínica de las Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosis

La Farmacovigilancia es la disciplina encargada de valorar los efectos del uso de los medicamentos en la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos.(8)

La Farmacovigilancia en la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis nos permite (7)

- Conocer el perfil de respuesta de la población a los medicamentos antituberculosis utilizados.
- Identificar los factores de riesgo asociados a RAFA`S
- Detectar en forma precoz la Reacción Adversa a Fármacos Antituberculosis (RAFA).
- Fortalecer la calidad de la atención terapéutica a nivel Nacional
- Capacitación continúa a los profesionales de la salud en el manejo de RAFA.
- Fortalecer el Sistema Nacional de Vigilancia de RAFA de la ESN-PCT.
- Mejorar la información que se da al paciente sobre los medicamentos y de esta manera, evitar tratamientos irregulares y abandonos al tratamiento por reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA).

### Atención Clínica de las Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosis

La calidad de la atención terapéutica en tuberculosis se consigue a través de la aplicación del Tratamiento Directamente Observado (DOTS), y un sistema de Farmacovigilancia. Esto permite asegurar un nivel óptimo en la utilización de los esquemas terapéuticos con márgenes de seguridad adecuados, de tal forma que se atenúe y prevenga el riesgo de reacciones adversas a fármacos, pero una vez que se presentan es necesario manejarlas adecuadamente.

Recomendaciones Previas al Tratamiento:



- Evaluar cada caso cuidadosamente para detectar si la persona con tuberculosis se encuentra en algún grupo de riesgo y dependiendo de la complejidad del establecimiento, se deberían solicitar exámenes básales adecuados a cada situación clínica.
- Considerar en el grupo de riesgo a: desnutridos, ancianos, alcohólicos, gestantes, diabéticos, anémicos, VIH/SIDA, atópicos( personas con antecedes de alergias) , hepatopatías crónicas, enfermos renales crónicos e inmunosuprimidos.
- Ajustar las dosis de los fármacos antituberculosos al peso de la persona con tuberculosis cuando éste pese menos de 50 Kg.
- Instruir al personal, al paciente y sus familiares sobre la posibilidad de RAFA, insistiendo en la necesidad de comunicar al médico inmediatamente su presencia.
- Hospitalizar a las personas con tuberculosis con elevado riesgo de desarrollar efectos adversos.

Los exámenes basales que podrían solicitarse a la persona con tuberculosis en riesgo son:

Hemograma completo, glucosa, creatinina, pruebas hepáticas: TGO, TGP, fosfatasa alcalina, bilirrubinas, solicitar set para hepatitis, medición de electrolitos, TSH, prueba para VIH, audiometría en quienes reciben aminoglucósidos, evaluación psiquiátrica, prueba de embarazo.

### **Pasos Importantes para el Manejo de RAFA**

- Evaluar la severidad y establecer si la RAFA es dependiente o no de la dosificación, para hacer los ajustes necesarios
- Evaluar la suspensión o no de todos los medicamentos o sólo el fármaco sospechoso en forma temporal o definitiva.
- Establecer la relación causal entre el efecto adverso y el medicamento sospechoso de causarla.

- Dependiendo del caso y la complejidad del establecimiento, manejar la reacción adversa con especialistas según el tipo de RAFA presentada.
- En RAFA No Serio y Serio, dar sintomáticos o disminuir dosis o cambiar horario de administración de tratamiento y evaluar la suspensión temporal o definitiva del medicamento.
- En casos de RAFA grave debe suspenderse de inmediato el tratamiento e indicar la hospitalización urgente hasta obtener la mejoría clínica y de laboratorio.
- Cuando mejore la RAFA, dar de alta al paciente y después de mejoría clínica y de laboratorio, esperar aproximadamente cuatro semanas en caso de que se sospeche de hipersensibilidad, tiempo en el cual el sistema inmunológico logrará estabilizarse. Después de cuatro semanas de normalización clínica y de laboratorio, el paciente estará en condiciones de iniciar RETO y desensibilización.
- Durante ese tiempo, evaluar clínicamente al paciente, solicitar exámenes auxiliares periódicos (BK, radiografías, etc.) ante la eventualidad de una evolución tórpida de la tuberculosis solicitar cultivo de BK y Prueba de Sensibilidad.
- Las personas con tuberculosis a quienes se va a iniciar el RETO y desensibilización bajo cobertura con corticoides y ante la necesidad de utilizarlos por tiempo prolongado, se debe solicitar evaluación odontológica, psiquiátrica; estos exámenes basales se solicitan porque el uso prolongado de corticoides puede activar focos infecciosos por gérmenes no específicos o desencadenar reacciones adversas.
- Si antes de las cuatro semanas la persona con tuberculosis sufre una complicación grave o evoluciona hacia una forma severa de enfermedad tuberculosa, hospitalizarlo y evaluar la

necesidad de RETO y desensibilización inmediata o la utilización de fármacos de segunda línea.

## 6. Reto y Desensibilización

**RETO:** consiste en reiniciar la medicación luego de haberse suspendido la totalidad de los medicamentos para tratar de identificar el fármaco causal de la RAFA.

**Desensibilización:** es el procedimiento a través del cual se consigue que la persona con tuberculosis tolere el fármaco que desencadenó la RAFA y consiste en la reexposición repetida, gradual y progresiva al fármaco

### Consideraciones Especiales:

- Establecer previamente el plan de acción a seguir y un plan de contingencia, los cuales deben estar consignados en la historia clínica. Teniendo como base una acuciosa historia clínica y los exámenes de laboratorio pertinentes en el caso de que estuvieran disponibles, estimar cuál es el posible fármaco causal de la reacción.
- Identificado el fármaco sospechoso o definitivo, desencadenante de la RAFA grave, éste se suspenderá definitivamente del esquema de tratamiento.
- Elegir qué medicamentos se van a utilizar en RETO y desensibilización.
- Realizar RETO y desensibilización medicamento por medicamento y a dosis gradual y progresiva.
- El tiempo de RETO y desensibilización por medicamento va a estar determinado por la severidad de la RAFA y la tolerancia del paciente.
- El siguiente cuadro muestra, medicamento por medicamento, las dosis que pueden ser aplicadas en el RETO y desensibilización. Se debe iniciar con un medicamento y después del cuarto día agregar otro y



continuar así sucesivamente. Ejemplo: dar isoniacida (1° a 4° día), luego administrar rifampicina (5° a 8° día) y así sucesivamente.

Fármaco	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Isoniacida	25	50	100	5
Rifampicina	50	100	150	10
Pirazinamida	125	250	500	25
Estreptomicina	125	250	500	15
Etambutol	100	200	400	20
Etionamida	62.5	125	250	15
Ciprofloxacino	125	250	500	20

### Manejo Post RETO Y Desensibilizacion

En el manejo post-RETO y desensibilización, es necesario considerar lo siguiente:

- Tener en cuenta que la persona con tuberculosis debe completar su tratamiento antituberculoso de acuerdo a los fármacos tolerados, y las dosis deben ajustarse rigurosamente a su peso.
- La segunda fase de estos esquemas deberá ser diaria y, dependiendo de los medicamentos que se incluyan, el Comité de Evaluación de Retratamiento Intermedio (CERI) determinará el tiempo total de tratamiento.
- Si se indica aminoglucósidos, el tiempo de administración de los mismos será determinará de manera individualizada por el CERI

### 3. Análisis de los Antecedentes Investigativos

LÓPEZ, D., en su tesis profesional denominada “Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosis Arequipa 1998-2000” trabajo de investigación realizado en el departamento de Arequipa concluye que los fármacos antituberculosis mas implicados en la producción de reacciones adversas fueron los administrados en el primer esquema (Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol) por otro lado los fenómenos alérgicos dermatológicos y de intolerancia digestiva son los de mayor presentación clínica en las RAFA.

CHIRINOS, L., en su tesis profesional denominada “Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en tratamientos directamente observados con esquemas I y II en el Hospital Goyeneche - Arequipa, periodo 2002 – 2005” Determina que la mayor frecuencia de RAFA's se presenta entre el grupo etéreo comprendido entre los en 21 a 40 años. Por otro lado concluye que estas se presentan en el primer mes de tratamiento .En relación a evolución, 79 por ciento se recuperaron y se presentó un solo fallecimiento que representa el 3 por ciento, debido a ictericia + trastorno hemorrágico (Coagulación Intravascular Diseminada) asociado a neumonía intrahospitalaria (NIH). Se hospitalizaron al 100 por ciento de los pacientes. Presentaron enfermedades asociadas el 53 por ciento, las más frecuentes fueron desnutrición, neumonía adquirida en la comunidad (NAC), Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), otras. Los fármacos más frecuentemente relacionados a RAFA fueron: rifampicina, pirazinamida, isoniacida. Bajo las condiciones del programa de TBC y siguiendo la estrategia DOTS se notificaron a las RAFA dérmicas y gastrointestinales como las más frecuentes.

Mostajo P., en el trabajo de investigación titulado “Reacciones adversas a drogas antituberculosas: estudio retrospectivo en 6545 pacientes”

realizado en el Programa de control de Tuberculosis del Cayetano Heredia, que comprende a los distritos de San Juan de Lurigancho, Rímac, Independencia y San Martín de Porres. Reporta que la incidencia de reacciones adversas a drogas (RAD) que motivaron disminución de la dosis, suspensión temporal o retiro del fármaco fue del 3.14% (206 casos). Fueron significativamente más frecuentes en mujeres (4%) que en hombres (2%). La tasa por mil personas de RAD fue aumentando con la edad: 9.6 en los menores de 10 años, 22 entre los 10 y 19 años, 29.7 entre los 20 y 29, 42.4 entre los 30 y 39, 39.5 entre los 40 y 49, 57.6 entre los 50 y 59, y 72.6 en los mayores de 60. No hubo diferencia, en la frecuencia de RAD por esquemas de tratamiento: 3% con el estándar (2RHZE/4H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>). La incidencia de RAD por Estreptomicina fue de 19 por mil, por Tiacetazona de 12, por Rifampicina de 10, por Pirazinamida de 9 y por Isoniacida de 2 por mil. La RAD más frecuentes fueron: Molestias gástricas y reacciones cutáneas 11 por mil cada una; vértigos 10,6; ototoxicidad, parestesias y cefalea 3 cada una; hepatitis 1.8, fiebre y síndrome articular 0.7 cada una; neuropatía, mialgias y taquicardia 0.2 por mil cada una.

GholamiL., en la investigación titulada “Evaluación de efectos adversos a fármacos antituberculosos en pacientes hospitalizados” llevado a cabo Hospital Universitario terciario Iman en Irán entre julio 2001 y julio 2002 Durante el periodo de estudio, 83pacientes recibieron medicamentos Anti-TB; de ellos, 44 desarrollaron al menos una RAM. El número total de RAM detectadas en este estudio fue de 81. Las RAM se reconocieron como la causa principal de ingreso hospitalario en 11 (13,3%) pacientes. El órgano-sistema más frecuentemente afectado fue el hígado y el sistema biliar (37%). Se observó hepatitis en 21 (25,3%) de los pacientes, y condujo a la muerte en dos casos. Conclusión: Los medicamentos Anti-TB podrían causar significativos efectos adversos tanto en cantidad como en gravedad, conduciendo a hospitalización, prolongación de la estancia



e incluso la muerte. Se necesita prestar más atención para prevenir estas reacciones.

#### 4. **Objetivos:**

- Determinar la frecuencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA's) en pacientes con tuberculosis (TBC) que iniciaron tratamiento en el Hospital de Apoyo Camaná del 2007 al 2012.
- Identificar el fármaco o grupos farmacológicos antituberculosos causantes o sospechosos de las reacciones adversas más frecuentes.
- Describir las principales RAFA's y su gravedad en pacientes del Hospital.
- Describir el "Perfil Epidemiológico" de los pacientes con TBC pulmonar que presentaron RAFA's en el Hospital de Apoyo Camaná, del 2007 al 2012.

#### 5. **Hipótesis**

Al ser un trabajo descriptivo no considera Hipótesis

### III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

#### 1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación.

Se utilizará la técnica de documentación para la recolección de datos. En este trabajo se desarrollara uno de los métodos fundamentales de la Farmacovigilancia, como lo es la notificación establecida empleando la Hoja de Notificación de Reacciones Adversas a fármacos Antituberculosos (Ver Anexo 1) elaborada por el Servicio de Farmacovigilancia de la Estrategia Sanitaria Nacional Prevención Control de la Tuberculosis del MINSA.

La información obtenida de la revisión de las Fichas de Notificación de RAFA'S será trasladada en fichas epidemiológicas (Ver Anexo 2) y luego a hojas de tabulación de datos de acuerdo a los objetivos del presente trabajo. Se solicitara la autorización de la dirección del Hospital y al jefe de la Estrategia Sanitaria Nacional Prevención Control de la Tuberculosis del Hospital de Apoyo Camaná para el acceso a las fuentes de datos.

#### 2. Campo de Verificación

##### 2.1 Ubicación Espacial

La investigación se realizará en la Estrategia Sanitaria Nacional Prevención Control de la Tuberculosis del Hospital de Apoyo Camaná Provincia de Camaná, Departamento de Arequipa.

##### 2.2 Ubicación Temporal

Pacientes diagnosticados y tratados en la Estrategia Sanitaria Nacional Prevención Control de la Tuberculosis del Hospital de Apoyo Camaná durante el periodo de julio del 2007 a julio del 2012.

### 2.3 Unidades de estudio

Todos los pacientes que fueron diagnosticados de tuberculosis en el Hospital de Apoyo Camaná, desde Julio del 2007 hasta Julio del 2012 y que recibieron tratamiento antituberculoso con medicamentos de Primera y segunda línea y según los esquemas establecidos por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis.

#### Criterios de Inclusión

Pacientes con el Diagnóstico de TBC de acuerdo a la Doctrina de Normas y Procedimientos para el control de la Tuberculosis en el Perú 2006; y que estando bajo tratamiento con medicamentos antituberculosos durante los años 2007-20012, con el esquema uno, dos y personalizado que presentaron una o más RAFA, y que perteneciendo a la ESN-PCT Camaná –Arequipa, se elaboro en forma correcta y comprobada la respectiva Ficha de Notificación desde la cual se reportó dicha RAFA.

### 3. Estrategia de recolección de datos

**3.1 Organización:** Se utilizará la ficha de recolección de datos que permitirá almacenarlos en forma codificada para su posterior tabulación y análisis estadístico.

#### 3.2 Recursos:

##### a. Recursos humanos

- El Autor
- El Asesor
- El Asesor estadístico.
- Grupo Recolector de datos.



**b. Recursos Físicos**

- Ambientes del Hospital de Apoyo Camaná
- Hoja de Notificación de Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos de la ESN-PCT-MINSA
- Ficha Epidemiológica de Recolección
- Programa Computarizado Microsoft Excel, Windows 2007
- Material Bibliográfico

**c. Recursos financieros**

- Financiado por la autora.

**3.3 Validación de los instrumentos:**

El instrumento no requiere de validación puesto que no se busca realizar ninguna medida.

**3.4 Criterios o estrategias para el manejo de los resultados:**

Para la evaluación cuantitativa de los datos obtenidos se utilizara:

**Parámetros Porcentuales:** Nos permitirá expresar la información numérica en porcentajes.

#### IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Actividades	Octubre				Noviembre				Diciembre				Enero		
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3
Elección del tema, recopilación y revisión bibliográfica															
Elaboración del proyecto			X												
Presentación del proyecto						X									
Aprobación del proyecto					X										
Recolección de datos						X	X	X							
Organización y procesamiento de la información									X	X					
Análisis e interpretación de los datos											X	X			
Informe Final													X	X	

## V. BIBLIOGRAFIA BÁSICA

- 1 World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO report 2006. Geneva, Switzerland: WHO/CDS/TB; 2006. 287.
- 2 Tratamiento de personas con TB. Manuales de capacitación para el manejo de la tuberculosis .Modulo 3, 2006.MINSA.
- 3 MINSA/DGSP. Norma Técnica de salud para el control de la tuberculosis. Lima, Perú 2006.
- 4 MINSA/DGSP. Modificación de la Norma Técnica de salud para el control de la tuberculosis. Lima, Perú 2007.
- 5 Rodríguez Hurtado, Diana Carmela, Ramírez Cuentas, John Helmut, Pacheco Salas, Víctor Hugo et al. Efectos adversos de consecuencia fatal por tratamiento con fármacos antituberculosos. Revista Medica Herediana. oct. /dic. 2002, vol.13, no.4, p.148-152.
- 6 Gholami Kheirollah, Kamali Elahe, Shalviri Gloria. Evaluación de las reacciones adversas de los antituberculosos en pacientes hospitalizados. Pharmacypract. (Granada Ed. impr.) 2006 Sep.; 4(3): 134-138.
- 7 Sociedad Peruana de Neumología. Manual de Manejo de Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosis. Lima Perú.2008.
- 8 Mandell G, Petri W. Antimicrobial Drugs used in the Treatment of Tuberculosis. En: Pharmacological Basis of Therapeutics. Joel G, Alfred



- G, Perry M, Lee Raymond R. McGraw-Hill-Interamericana, México D.F.1996; 1225 - 45.
- 9 Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. Clinic Pharmacokinet 1984; 9:511 - 6.
- 10 Bonilla C, Suarez PG, Portocarrero J, Gutarra K. Patrón de presentación de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en tratamientos directamente observados. Perú.1991-2000. En: Tuberculosis en el Perú- Informe 2000- Programa de Control de Tuberculosis- Ministerio de Salud. Lima 2000; 107 - 20.
- 11 Palmero Domingo, Cruz Víctor, Museli Tomás, Pavlovsky Hernán, Fernández Juan, Waisman Jaime. Reacciones adversas a fármacos en tuberculosis multirresistente. Medicina (B. Aires); 70(5): 427-433.
- 12 Boletín Electrónico Latino americano para fomentar el uso de los medicamentos .Volumen 5 , numero 1, enero 2002
- 13 Vallano A. Fármacos Antituberculosis. En Vidal R. De March Ayuela P. Tratamiento de la infección y enfermedad Tuberculosa .Barcelona Doyma 19-25.
- 14 Farmacovigilancia y Atención Clínica de las Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosis .MINSA –ESN-PCT Perú, Lima 2006

- 15 Hernández, Patricia. “Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosis en Hospitales del III nivel Caja Nacional de Salud –Hospital VIEDMA (2005) Tesis Bolivia .UNCB.
- 16 Rojas, Jorge. Tesis Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en pacientes de 50 a mas años en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza entre Junio del 2000-2006 .UNSA.
- 17 Salazar, Stefanie. Tesis: “Caracterización y tendencia de las Reacciones adversas a fármacos antituberculosis en pacientes drogoresistentes de la región de salud Arequipa 2005-2010.UCSM.
- 18 Málaga, Adalberto. Tesis: Frecuencia de las Reacciones Adversas a medicamentos antituberculosis en el MINSA Arequipa 1998-2000.UCSM

